

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61L 29/00, 27/00, 31/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/04202 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. März 1994 (03.03.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE93/00726 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. August 1993 (12.08.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 26 810.9 13. August 1992 (13.08.92) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: KRALL, Theodor [AT/AT]; Rosenau 7a, A-6600 Lechaschau (AT). GUGGENBICHLER, J., Peter [AT/DE]; Pickertstraße 2, D-90742 Fürth (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GIRISCH, Monika [DE/DE]; Prößlstraße 9, D-92637 Weiden (DE).		(74) Anwalt: TAUCHNER, HEUNEMANN, RAUH, HERMANN, SCHMIDT, JAENICHEN VON UEXKÜLL, WEINBERGER, BUBLAK, TREMMEL; P.O. Box 86 07 67, D-81634 München (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: BACTERICIDAL AND/OR FUNGICIDAL PLASTIC OBJECTS FOR MEDICAL USES (54) Bezeichnung: BAKTERIZIDE UND/ODER FUNGIZIDE KUNSTSTOFFGEGENSTÄNDE FÜR DEN MEDIZINISCHEN BEDARF (57) Abstract A process is disclosed for producing a plastic part upon which no germs and/or fungi can grow. The plastic material is preliminarily treated with a swelling agent and the thus swollen plastic material is then treated with a solution of a compound that contains a bactericidal and/or fungicidal metal (57) Zusammenfassung Die Erfindung offenbart ein Verfahren zur Herstellung eines nicht von Keimen und/oder Pilzen besiedelbaren Kunststoffteils. Der Kunststoff wird hierbei mit einem Quellungsmittel vorbehandelt und der erhaltene gequollene Kunststoff wird dann mit einer Lösung aus einer Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, behandelt.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Bakterizide und/oder fungizide Kunststoffgegenstände für den
medizinischen Bedarf**

Die Erfindung betrifft Kunststoffgegenstände, insbesondere für den medizinischen Bedarf, die so langfristig keine Besiedelung mit Keimen und/oder Pilzen ermöglichen, daß sie für den Patienten eine klare Risikominderung der Infektion mit Keimen pathogener Art für die ganze Dauer der Anwendung erbringen.

Nach dem heutigen Stand des Angebotes kommen eine Vielzahl von Produkten für den medizinischen Bedarf in den Handel, die einen Kunststoffbestandteil aufweisen. Bei einer Reihe von Produkten ist ein wesentlicher Teil ein Schlauch mit einem oder mehreren Lumen. Diese Produkte werden sterilisiert, z.B. mit Ethylenoxid, und gelangen luftdicht verpackt in den Handel.

Entnimmt man sie der Verpackung, so bleibt die Sterilität jedoch nicht erhalten. Zwar werden für derartige Produkte bevorzugt dichte und glatte Materialien verwendet, die die Besiedelung mit Bakterien und Pilzen hintan halten sollen. Insbesondere bei längerem oder gar langfristigem Gebrauch können diese Produkte aber doch wieder von Keimen besiedelt werden, die letztlich dem Patienten, an dem diese Produkte verwendet werden, schaden.

Versuche, Produkte der eingangs beschriebenen Art mit Antibiotika, auch in Verbindung mit metallhaltigen Verbindungen, zu versetzen oder Antibiotika enthaltende Beschichtungen gebrauchstauglich zu machen, haben offenbar zumindest bis jetzt nicht zum gewünschten Ergebnis geführt, z.B. US-A-4 612 337. Vor allem besteht dabei durch die Langzeit-Abgabe

von Antibiotika in geringer Konzentration die Gefahr der Resistenzbildung.

Von weiterer Bedeutung ist die antimikrobielle Eigenschaft von Silber. Bereits Spuren von Silber und seinen Salzen zeigen eine bakteriostatische und bakterizide Wirkung. Diese desinfizierende Wirkung ist auf das von C. von Naegli (1893) bezeichnete Phänomen der "Oligodynamie" zurückzuführen, welches auf der in Lösung gehenden Silberionen beruhen soll.

Nach diesem Prinzip arbeitet auch das "Mittel zum Entseuchen keimhaltiger Flüssigkeiten" in der DE-PS 900 000. Das Mittel besteht aus einem Komplexsalz, zusammengesetzt aus einem Schwermetallsalz mit spezifischer oligodynamischer Wirkung (z.B. Ag) und einem zur Komplexsalzbildung befähigten löslichen Halogenid, einem leicht löslichen Salz eines Metalls oder einer organischen Base.

DE-A-37 25 728, EP-A-0 301 717 und US-A-4 054 139 beschreiben medizinische Polymermaterialien, bei denen Silber(verbindungen) mechanisch in den Werkstoff eingearbeitet werden. Auch bei diesen Materialien kann keine ausreichend lange Sterilität erreicht werden. Ebenso hat der Versuch, derartige Produkte mit stark bakterizidem Silbernitrat zu behandeln, um längerzeitige Sterilität herbeizuführen, zu keinem positiven Ergebnis geführt. Vermutlich wurde das Silbernitrat aufgrund seiner Wasserlöslichkeit einfach ausgewaschen.

Ebenso ist die bakterizide und/oder fungizide Wirkung von anderen Metallen hinreichend bekannt. So z.B. von Kupfer, das in der EP-A-0 116 865 beschrieben wird und das insbesondere auch eine starke fungizide Wirkung zeigt sowie von Gold, Zink und Cer, was auch in der US-A-4 612 332 offenbart wird.

Es gelang jedoch auch mit diesen Metallen bislang nicht, zufriedenstellende Ergebnisse bei der Imprägnierung von Kunststoffteilen zu erzielen.

Ebenfalls ist die bakterizide und/oder fungizide Wirkung dieser Metalle nicht ausreichend, um allen Anforderungen der Praxis zu genügen. Vielmehr besteht ein Bedarf nach Mitteln auf der Grundlage solcher Metalle, in denen jedoch die bakterizide und/oder fungizide Wirksamkeit dieser Metalle gesteigert ist.

Es ist Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, mit dem es möglich ist, Kunststoffteile vorzugsweise zur Verwendung in der Medizin herzustellen, die eine sehr hohe bakterizide und/oder fungizide Wirksamkeit auch nach längerer, nicht steriler Anwendung an Mensch oder Tier aufweisen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines nicht von Keimen besiedelbaren Kunststoffteils, das dadurch gekennzeichnet ist, daß der Kunststoff mit einem Quellungsmittel vorbehandelt wird und der erhaltene gequollene Kunststoff mit einer Lösung aus einer Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, behandelt wird.

Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die nach diesem Verfahren herstellbaren Kunststoffteile, sowie Komplexe einer Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, mit einem Komplexbildner für dieses Metall und die Verwendung solcher Komplexe zur Herstellung eines Arzneimittels mit bakterizider und/oder fungizider Wirksamkeit.

Bei den Verbindungen, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthalten, handelt es sich vorzugsweise um Verbindungen, die in Wasser unlöslich sind, da ansonsten eine erhöhte Gefahr besteht, daß das bakterizide und/oder fungi-

zide Metall während der Anwendung am Menschen oder am Tier durch Körperflüssigkeit aus dem Kunststoffteil ausgespült wird und damit die langfristige Bakterizid- und/oder Fungizidwirksamkeit des Kunststoffteils herabgesetzt werden könnte.

Ebenso ist es bevorzugt, daß es sich bei der metallhaltigen Verbindung um ein anorganisches Metallsalz handelt. Das Metall ist bevorzugt Silber, Kupfer, Gold, Zink oder Cer. Von diesen Metallen sind Silber und Kupfer und insbesondere Silber besonders bevorzugt. Vor allem mit Silberhalogeniden, wie Silberchlorid, und Kupfer(I)-halogeniden, wie Kupfer(I)-jodid lassen sich hervorragende Ergebnisse bei der Herstellung von nicht von Keimen besiedelbaren Kunststoffteilen erzielen. Es ist ebenfalls möglich, Mischungen aus Verbindungen mit verschiedenen Metallen einzusetzen. In dieser Hinsicht ist eine Mischung aus Kupfer(I)-jodid und Silberchlorid bevorzugt.

Als polymere Verbindungen für das nicht von Keimen besiedelbare Kunststoffteil kommen die in der Klinik üblicherweise verwendeten Kunststoffe in Betracht. Dies sind insbesondere Polyethylen, Polypropylen, vernetzte Polysiloxane, Polyurethane, Polymere auf (Meth)acrylatbasis, Cellulose und Cellulosederivate, Polycarbonate, ABS, Tetrafluorethylenpolymere und Polyethylenterephthalate, sowie die entsprechenden Copolymeren. Besonders bevorzugt sind Polyethylen und Polypropylen sowie Polyethylen-Polypropylen-Copolymere.

Die Kunststoffteile werden bevorzugt in medizinischen Geräten eingesetzt, die auf irgendeine Art und Weise in den menschlichen oder tierischen Körper implantiert oder an ihm angewendet werden. Als solche Produkte kommen beispielsweise Shunts, Kannülen, Wundverbände, endotracheale Röhren, percutane Vorrichtungen, intraokulare Linsen, Kontaktlinsen, Nähte und beliebige sonstige, aus Kunststoffen herstellbare

Implantate, insbesondere jedoch Katheter jedweder Art in Frage.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird der mit einem Quellungsmittel gequollene Kunststoff ohne vorheriges Trocknen mit einer Lösung einer Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, behandelt, wobei die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthaltende Verbindung in dem Lösungsmittel, in dem sie gelöst wurde, deutlich besser löslich ist als in dem Quellungsmittel, das zur Quellung des Kunststoffes verwendet wurde. Außerdem sollte das Lösungsmittel mit dem Quellungsmittel mischbar sein. Der Vorteil dieser Ausführungsform liegt darin, daß sich in dem gequollenen Kunststoff ein Konzentrationsgradient zwischen dem besseren Lösungsmittel für die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthaltende Verbindung und dem schlechteren Lösungsmittel für diese Verbindung einstellt. Die metallhaltige Verbindung diffundiert zunächst in dem besseren Lösungsmittel in das gequollene Kunststoffteil hinein, solange bis der Anteil an schlechterem Lösungsmittel überwiegt und die Verbindung in dem Kunststoffteil ausfällt. Da das hierdurch entstandene Konzentrationsgefälle in dem Lösungsgemisch wieder durch Diffusion ausgeglichen wird, ist es möglich, eine höhere Konzentration an bakterizidem und/oder fungizidem Metall in dem Kunststoffteil zu erzielen. Da sich ferner der Verteilungsgradient zwischen besserem Lösungsmittel für die Verbindung und schlechterem Lösungsmittel für die Verbindung kontinuierlich ändert, wird eine spezielle Verteilung (Gradient) des bakteriziden und/oder fungiziden Metalls in dem Kunststoffteil erreicht, die sich in der Praxis als ausgesprochen wirksam erwiesen hat, die Besiedelung dieses Kunststoffteils mit Keimen auch bei längerer Anwendung am Menschen oder Tier, und in Kontakt zu Körperflüssigkeiten zu verhindern. Wechselwirkungen zwischen dem Kunststoff und der Metallverbindung können beim Aufbau der Verteilung der Silberverbindung im Kunststoff ebenfalls eine Rolle spielen.

In einer abgewandelten Ausführungsform wird ein geeigneter Kunststoffgegenstand (z.B. ein Schlauch) von einer Seite mit dem Quellungsmittel und von der anderen Seite mit der ein bakterizides/fungizides Metall enthaltenden Lösung behandelt.

Es ist ebenfalls bevorzugt, daß das Lösungsmittel für die Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, in einem Lösungsmittel erfolgt, mit diesem Metall einen stabilen Komplex bilden kann. Zum einen hat sich nämlich gezeigt, daß die Verwendung von komplexierten Metallen ebenfalls zu einem äußerst günstigen Verteilungsprofil der ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthaltenden Verbindung in dem Kunststoffteil führt, zum anderen wurde beobachtet, daß die bakterizide und/oder fungizide Wirksamkeit einzelner Metalle durch ihre Komplexierung in einem Lösungsmittel gesteigert werden kann.

Es wurde auch für eine Lösung einer metallhaltigen (insbesondere einer silberhaltigen) Verbindung in einem Alkanolamin auch gefunden, daß der entstehende Metall(Silber-)alkanolaminkomplex deutlich bessere bakterizide und/oder fungizide Wirksamkeit aufweist, als eine Lösung einer metall(silber-)haltigen Verbindung in einem nicht-komplexierenden Lösungsmittel.

Für diese ausgesprochen stark bakterizid wirksame Mittel sind im medizinischen Bereich jedoch auch weitere Anwendungen denkbar, bei denen es auf eine besonders hohe bakterizide und/oder fungizide Wirksamkeit ankommt. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Mittel günstig zur Bekämpfung von grampositiven oder gramnegativen Bakterien wie *S. aureus*, *S. faecalis*, *Grp. B. strep*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*.

Die Formulierung der Metallkomplexe kann durch beliebige, geeignete im Stand der Technik bekannte Verfahren erfolgen. Im einfachsten Fall erfolgt sie durch Mischen des Metallkomplexes in einer geeigneten Konzentration mit einem geeigneten Verdünnungsmittel und/oder Träger. Eine topische Anwendung ist bevorzugt, jedoch sind auch andere Darreichungsformen möglich, so z.B. zur Behandlung von Erkrankungen des Magens und des Urinaltraktes.

Diese Lösungen aus einer metallhaltigen Verbindung in einem Komplexierungsmittel, bevorzugt Ethanolamin, können natürlich auch beispielsweise zur bakteriziden/fungiziden Imprägnierung von porösen mineralischen Stoffen, wie Steinbänke in Badeanstalten, eingesetzt werden.

Unter den vorstehend beschriebenen Gesichtspunkten sind besonders bevorzugte Quellungsmittel niedere Alkohole mit nicht mehr als 10 Kohlenstoffatomen, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol und die vier isomeren Butanole, insbesondere Ethanol, sowie üblicherweise als Lösungsmittel verwendete niedere Ketone, wie Methylethylketon oder Aceton, insbesondere Aceton. Chlorierte Kohlenwasserstoffe sind zwar nicht bevorzugt, können nach Maßgabe des Fachmanns jedoch auch verwendet werden.

Für die Lösungsmittel sind organische Amine bevorzugt, insbesondere Alkanolamine mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen und vor allem Ethanolamin. Auch Diethanolamin und Triethanolamin werden bevorzugt verwendet.

Vorzugsweise werden bei Raumtemperatur gesättigte Lösungen des Metallsalzes im Lösungsmittel hergestellt.

Damit ergibt sich als eine der bevorzugten Ausführungsformen eine Lösung eines anorganischen Silber- oder Kupfer(I)-salzes, bevorzugt Silberchlorid und/oder Kupfer(I)-jodid in einem Alkanolamin, bevorzugt Ethanolamin, das zusammen mit

einem Quellungsmittel verwendet wird, wobei als Quellungsmittel bevorzugt Ethanol und/oder Aceton verwendet wird.

Das Verfahren wird besonders vorteilhaft wie folgt durchgeführt:

Zunächst wird das Silber- oder Kupfer(I)-salz in hoher Konzentration (d.h. nahe der Sättigungsgrenze) in Ethanolamin gelöst und der Kunststoff mit einem Quellungsmittel behandelt, das mit dem vorgenannten Lösungsmittel für das Silber- oder Kupfer(I)-salz mischbar ist, aber seinerseits das Silber- oder Kupfer(I)-salz kaum löst (z.B. Aceton oder auch Ethanol). Wird jetzt der gequollene Kunststoff mit der Silbersalz- oder der Kupfer(I)-salzlösung in Kontakt gebracht, so diffundiert damit auch Silber- oder Kupfer(I)-salz in den Kunststoff ein und wird dabei aus dem Gemisch der Lösungsmittel ausgefällt. Durch nachfolgende Trocknung kann das Silber- oder Kupfersalz im Kunststoff haltbar gespeichert werden. Dieser Vorgang kann schon im Vorprodukt für das Fertigprodukt, im Kunststoffgranulat, durchgeführt werden.

Das Beispiel erläutert die Erfindung. Falls im folgenden nicht anders erwähnt, folgte die Imprägnierung mit einer Lösung aus Silberchlorid in Ethanolamin beim Raumtemperatur.

Beispiel

Behandlung eines Schlauchs (Katheters) mit $\text{AgCl}/\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Eine besonders wirkungsvolle Vorgangsweise ist in der Form erprobt worden, daß ein HDPE-Schlauch in Aceton einen Tag gelagert und damit wenigstens im Rahmen des Möglichen zum Quellen gebracht worden ist. PU-Schläuche sind in etwa 2 Stunden ausreichend gequollen und werden dann weiterverarbeitet. Er wurde danach schnell entleert und mit einer Lösung von Silberchlorid in Ethanolamin gefüllt. Das in der

Wandung des Schlauches befindliche Aceton konnte nach außen wegdunsten. Der auf diese Weise behandelte Schlauch wurde danach insgesamt noch einmal mit der Silbersalzlösung behandelt, um auch außen eine hinreichend wirksame Beschichtung mit Silberchlorid zu erzielen. Insgesamt betrug die Aufnahme von Silberchlorid weniger als 0,5 % des Gewichtes des Schlauches.

Herstellung der Keimsuspension für den Test auf Keimbesiedelung

Als Keimsuspension wurde 5 %ige Glucoselösung mit Staphylokokkus epidermidis in einer Größenordnung von zwei kalibrierten Ösen Staphylokokkus epidermidis von der Blutagarplatte pro einem Liter Glucose beimpft. Es handelt sich dabei um etwa 500 000 Keime/ml.

Da Glucose eine leicht bakterizide Wirkung hat, wurde die Keimsuspension täglich nachgeimpft, um eine gleichbleibend große Anzahl von Keimen zu gewährleisten. Die Keimbesiedlung und die Inokulumdichte wurden regelmäßig überprüft.

Zur Aufbewahrung wurde der Keim in ein steriles Kryogefäß überimpft und bei -60°C gelagert. Ein solches Kryogefäß enthält mehrere Kügelchen, an denen Mikroorganismen vollständig binden. Wurde der Keim benötigt, setzte man eine neue Kultur an, indem ein Kügelchen auf einer Blutagarplatte ausgerollt und die Kultur anschließend 24 Stunden lang bei 37°C inkubiert wurde.

Test auf Keimbesiedelung

Die Katheter wurden zuerst mit Ethylenoxyd sterilisiert und anschließend mit der oben beschriebenen Keimsuspension bei einer Fließgeschwindigkeit von 10 ml/Stunde durchspült. Die Durchflußrate wurde bei den ersten Versuchen mit einer Peristaltikpumpe, später zur gleichzeitigen Testung mehrerer Katheter, mit Helix-Reglersystemen begrenzt.

Im Abstand von sechs bis acht Stunden, später alle zwölf Stunden, wurden die Katheter mit 100 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung über einen Dreiwegehahn gespült und anschließend ein ca. 1 cm langes Katheterstück mit einer sterilen Schere abgeschnitten. Dieses Katheterstück wurde in 2 ml Todd Hewitt Broth eingelegt und mindestens 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Bei Trübwerden der Nährbouillon galt der Katheter als kontaminiert. Die Katheter wurden bis zur Kontamination bzw. bei erhaltener Sterilität 200 Stunden lang mit der Keimsuspension durchspült.

Die antimikrobielle Wirkung der silberimprägnierten Katheter wurde mit der Keimbesiedlung unbehandelter Kontrollkatheter in einem Doppelblind-Verfahren verglichen.

Gewebeverträglichkeit

Bei dieser Untersuchung wurde der Einfluß der verschiedenen Kathetermaterialien auf die Vitalität Phytohämagglutinin-stimulierter Lymphozyten bestimmt.

Nach Messung der Lymphozytenkulturen im Photometer bei einer optischen Dichte von 550 nm, konnte anschließend der Anteil noch lebender Lymphozyten in Prozent bestimmt werden.

Thrombogenitätsprüfung

Pro Thrombogenitätsprüfung wurde ein silberimprägnierter Katheter aus Pellethan acht Stunden lang mit Frischblut, versehen mit 2,5 ml ACD-Stabilisator pro 10 ml Vollblut, durchströmt. Die Fließgeschwindigkeit durch den Katheter betrug 5,5 ml pro Stunde. Jeweils 3,5 ml vom Ausgangsblut und 3,5 ml vom Blut, welches den Katheter passiert hat, wurden im Abstand von zwei Stunden entnommen und auf die Gerinnungswerte Quick, PTT, TZ, Fibrinogengesamtkonzentration und Thrombinzeit untersucht.

Ergebnisse der antimikrobiellen Wirksamkeit**Polyethylen/Polypropylen (PE/PP):**

- unbehandelter Kontrollkatheter: nach 18 Stunden kontaminiert
- silberimprägnierter Katheter (Quellung mit Aceton): 168 Stunden lang steril*

Polyurethan (PU):**a) PU I (Cavafix®, hergestellt aus Pellethane®):**

- unbehandelter Kontrollkatheter: nach 24 Stunden kontaminiert
- silberimprägnierter Katheter:

Quellmittel	Imprägn. innen in Minuten	Imprägn. außen in Min.	Ergebnis
Isopropanol	195	120	nach 350 Std. steril*
Ethanol	177	120	nach 350 Std. steril*
Ethanol	185	keine	nach 350 Std. steril*
Ethanol	198, 120	keine	nach 350 Std. steril*
Aceton	90	120	nach 192 Std. kont.
Ethanolamin	155	120	nach 192 Std. kont.
ohne Quellen	171	120	nach 168 Std. kont.
Ethanol	keine	184	nach 144 Std. kont.
Ethanol	keine	151, 120	nach 144 Std. kont.

b) PU II (Tecothane® 1095 A,4-Liner):

- unbehandelter Kontrollkatheter: nach 55 Stunden kontaminiert
- silberimprägnierter Katheter (Quellung mit Aceton bzw. Ethanol, Ag-Lsg. gesättigt oder auch 6%ig): 168 Stunden lang steril*

c) PU III (Certofix® aus Tecoflex® EG 93 A B20):

- unbehandelter Kontrollkatheter: nach 15 Stunden kontaminiert
- silberimprägnierter Katheter (Quellung mit Aceton): 168 Stunden lang steril*

d) PU IV (Elastollan® 1195 A 10L + 25 % BaSO₄):

- unbehandelter Kontrollkatheter: nach 5 Stunden kontaminiert
- silberimprägnierter Katheter (Quellung mit Aceton): nach 286 Stunden noch steril.*

Silikon:

- unbehandelter Kontrollkatheter: nach 2 Stunden kontaminiert
- silberimprägnierter Katheter (Quellung mit Aceton): nach über 200 Stunden noch steril.*

* Der Versuch wurde beendet, da das Probenmaterial zur Sterilitätsprüfung aufgebraucht war.

In den Fällen, in denen während der Versuchsdauer eine Besiedelung stattfand, konnte im weiteren Verlauf der Versuch vielfach ein Rückgang der Besiedelungsdichte beobachtet werden, so daß die Katheter im Laufe der Zeit wieder "steriler" wurde. Auch dieser Effekt ist auf die besondere Verteilung der metallhaltigen Verbindung in dem Katheter zurückzuführen.

In begleitenden Kontrollversuchen zeigte sich auch, daß Katheter, die nur mit den zur Komplexierung verwendeten Aminen (z.B. Ethanolamin) behandelt wurden (d.h. ohne Silberverbindung) bereits leicht bakterizide Wirkung zeigen.

Resultate der Gewebeverträglichkeitsuntersuchungen

Ergebnisse der Untersuchung der Gewebeverträglichkeit in Lymphozytenkulturen:

	nach 48 Stunden		nach 72 Stunden	
	OD 550	Vitalität (%)	OD 550	Vit. (%)
Certofix	0,068	40,96	0,065	25,59
Certofix*	0,052	31,33	0,041	16,14
Cavafix	0,166	100	0,175	68,90
Cavafix*	0,145	87,35	0,136	53,54
Tecothane	0,119	71,69	0,134	52,76
Tecothane*	0,106	63,86	0,068	26,77
Ellastollan	0,075	45,18	0,095	37,40
Ellastollan*	0,055	33,13	0,019	7,48
PHA-L.	0,166	100	0,254	100

*silberimprägnierter Katheter

Die Ergebnisse der Untersuchung in Lymphozytenkulturen zeigen, daß eine Imprägnierung der Katheter mit Silber im Vergleich zu unbehandelten Katheter nur eine geringgradige Vitalitätsminderung PHA-stimulierter Lymphozyten bewirkt.

Die beste biologische Verträglichkeit zeigen die Katheter Cavafix und Tecothane.

Bemerkenswert aber ist, daß selbst unbehandelte Certofix- und Ellastollan-Katheter zu einer doch relativ hohen Absterberate von Lymphozyten geführt haben.

Ergebnisse der Thrombogenitätsprüfung

Ausgangsblut:

0-Wert:	Hb	15,5	Quick	102
	Ery	5,27	PTT	32,4
	Leuk	6,6	TZ	16,9
	Hkt	47,5	Fibr	235
	MCV	90	Thco	17,9
	MCHC	33		
	Thr	217		

nach 2 Stunden:

Ausgangsblut

Quick	26
PTT	>120
TZ	23,6
Fibr	153
Thco	19,9

Blut aus dem Katheter

Quick	32
PTT	>120
TZ	22,5
Fibr	155
Thco	19,7

nach 4 Stunden:

Ausgangsblut

Quick	28
PTT	>120
TZ	22,8
Fibr	139
Thco	19,0

Blut aus dem Katheter

Quick	34
PTT	>120
TZ	22,9
Fibr	159
Thco	19,3

nach 6 Stunden:

Ausgangsblut

Quick	21
PTT	>120
TZ	23,8
Fibr	149
Thco	20,4

Blut aus dem Katheter

Quick	32
PTT	>120
TZ	22,9
Fibr	154
Thco	19,6

nach 8 Stunden:

Ausgangsblut		Blut aus dem Katheter	
Quick	29	Quick	30
PTT	>120	PTT	>120
TZ	24,1	TZ	24,7
Fibr	150	Fibr	160
Thco	18,3	Thco	18,4

Quick: Thromboplastinzeit nach Quick

PTT : Partielle Thromboplastinzeit

TZ : Thrombinzeit

Fibr : Fibrinogengesamtkonzentration

Thco : Thrombinkoagulasezeitzeit

Die Ergebnisse der Thrombogenitätsprüfung zeigen, daß die Thrombinkoagulasezeit und die Fibrinogenkonzentration über den gesamten Untersuchungszeitraum konstant blieben, ebenso weitgehend die Thrombocytenzahl. In beiden Blutproben wies der Quick-Wert bei der Entnahme nach zwei Stunden Werte um 20-30 % auf, sank danach aber nicht mehr weiter ab. die Thrombinzeit war meist um 20 Sekunden und Partielle Thromboplastinzeit lag stets bei Werten über 120 Sekunden.

Da die Werte in beiden Blutproben immer nahezu identisch sind, läßt sich insgesamt feststellen, daß die Silberimpregnierung von Kathetern keinen Einfluß auf die Blutgerinnung hat und nicht thrombogen wirkt.

Dieses Verfahren bezüglich der Einbringung des Silberchlorides ist natürlich bezüglich verschiedener Parameter beeinflussbar und damit auch in wirtschaftlicher Hinsicht optimierbar. Grundsätzlich ist damit aber die Möglichkeit gegeben, die erfindungsgemäßen Produkte so herzustellen, daß sie für die Medizin einen wesentlichen Fortschritt bezüglich der Eindämmung des Risikos darstellen, bei ihrer Anwendung Patienten durch das Einschwemmen von Keimen zu schaden.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung eines nicht von Keimen und/oder Pilzen besiedelbaren Kunststoffteils, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff mit einem Quellungs-
mittel vorbehandelt wird und der erhaltene gequollene Kunststoff mit einer Lösung aus einer Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, be-
handelt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, in Was-
ser unlöslich ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei der Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Me-
tall enthält, um ein anorganisches Metallsalz handelt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das bakterizide und/oder fungizide Metall Silber, Kupfer, Gold, Zink oder Cer ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch ge-
kennzeichnet, daß das Lösungsmittel für die Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, das Metall komplexieren kann.
6. Verfahren, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der gequollene Kunststoff ohne vorheriges Trocknen mit einer Lösung einer Verbin-
dung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, behandelt wird, wobei die Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält, in dem Quellungs-
mittel für das Kunststoffteil schlechter lös-
lich ist als in dem Lösungsmittel, in dem sie gelöst ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Quellungsmittel Aceton oder Ethanol ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein organisches Amin oder Ammoniak enthält.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das organische Amin ein Alkanolamin ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Alkanolamin Ethanolamin ist.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung, die ein bakterizides und/oder fungizides Metall enthält Silberchlorid ist und das Lösungsmittel für diese Verbindung Ethanolamin ist.
12. Verfahren zur Herstellung eines nicht von Keimen besiedelbaren Kunststoffteils, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffteil mit einem Alkanolamin behandelt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Alkanolamin Ethanolamin ist.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffteil Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Silikon, allein oder in Verbindung miteinander enthält.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Kunststoffteil ein Vorprodukt für medizinische Geräte ist.

16. Nicht von Keimen besiedelbares Kunststoffteil, erhältlich nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15.
17. Metallkomplex aus einem bakteriziden und/oder fungiziden Metall und einem Komplexbildner für dieses Metall zur Verwendung als Arzneistoff.
18. Metallkomplex nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Metall Silber ist.
19. Metallkomplex nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner ein Alkanolamin ist.
20. Metallkomplex nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Alkanolamin Ethanolamin ist.
21. Verwendung eines Metallkomplexes nach einem der Ansprüche 17 bis 20 zur Herstellung eines Arzneimittels mit bakterizider und/oder fungizider Wirksamkeit.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 5 A61L29/00 A61L27/00 A61L31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	EP,A,0 550 875 (J. SCHIERHOLZ) 14 July 1993 see page 7, line 27 - line 34; claims; examples	1
Y	WO,A,87 03495 (DENVER SURGICAL DEVELOPMENTS) 18 June 1987 see claim 1	1-16
Y,P	DATABASE WPI Week 9241, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-337629 & JP,A,4 243 908 (RASA KOGYO KK) 1 September 1992 see abstract	1-16
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 1993

Date of mailing of the international search report

17. 12. 93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Cousins-Van Steen,G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00726

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,2 209 582 (H.TROMMSDORFF GMBH UND CO K.G. ARTZNEIMITTELFABRIK) 5 July 1974 see page 3, line 18 - line 34; claims ---	17-21
X	DE,A,19 39 687 (SANYO CHEMICAL CO. LTD.) 5 March 1970 see claims ---	17-20
A	WO,A,89 04682 (COLORADO BIOMEDICAL INCORPORATED) 1 June 1989 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/DE 93/00726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0550875	14-07-93	DE-A- 4143239	01-07-93
WO-A-8703495	18-06-87	AU-B- 597027	24-05-90
		AU-A- 6839487	30-06-87
		EP-A- 0252120	13-01-88
		JP-T- 63501932	04-08-88
		US-A- 4917686	17-04-90
FR-A-2209582	05-07-74	DE-A- 2260566	12-06-74
DE-A-1939687	05-03-70	CH-A- 514983	15-11-71
		FR-A- 2015139	24-04-70
		GB-A- 1282460	19-07-72
		US-A- 3786079	15-01-74
WO-A-8904682	01-06-89	US-A- 4917686	17-04-90
		AU-B- 635197	18-03-93
		AU-A- 2725888	14-06-89
		EP-A- 0393100	24-10-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PC 93/00726A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61L29/00 A61L27/00 A61L31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	EP,A,0 550 875 (J. SCHIERHOLZ) 14. Juli 1993 siehe Seite 7, Zeile 27 - Zeile 34; Ansprüche; Beispiele ---	1
Y	WO,A,87 03495 (DENVER SURGICAL DEVELOPMENTS) 18. Juni 1987 siehe Anspruch 1 ---	1-16
Y,P	DATABASE WPI Week 9241, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-337629 & JP,A,4 243 908 (RASA KOGYO KK) 1. September 1992 siehe Zusammenfassung --- -/--	1-16

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* &* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Dezember 1993

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17. 12. 93

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cousins-Van Steen,G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR,A,2 209 582 (H.TROMMSDORFF GMBH UND CO K.G. ARTZNEIMITTELFABRIK) 5. Juli 1974 siehe Seite 3, Zeile 18 - Zeile 34; Ansprüche ---	17-21
X	DE,A,19 39 687 (SANYO CHEMICAL CO. LTD.) 5. März 1970 siehe Ansprüche ---	17-20
A	WO,A,89 04682 (COLORADO BIOMEDICAL INCORPORATED) 1. Juni 1989 -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/93/00726

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0550875	14-07-93	DE-A- 4143239	01-07-93
WO-A-8703495	18-06-87	AU-B- 597027	24-05-90
		AU-A- 6839487	30-06-87
		EP-A- 0252120	13-01-88
		JP-T- 63501932	04-08-88
		US-A- 4917686	17-04-90
FR-A-2209582	05-07-74	DE-A- 2260566	12-06-74
DE-A-1939687	05-03-70	CH-A- 514983	15-11-71
		FR-A- 2015139	24-04-70
		GB-A- 1282460	19-07-72
		US-A- 3786079	15-01-74
WO-A-8904682	01-06-89	US-A- 4917686	17-04-90
		AU-B- 635197	18-03-93
		AU-A- 2725888	14-06-89
		EP-A- 0393100	24-10-90